Les récepteurs de l'immunité

I- Introduction :

Les cellules de l'immunité sont capables de reconnaitre les antigènes étrangers (Infectieux) et les antigènes du soi modifiés (Tumoraux) grâce à des récepteurs, les récepteurs de l'immunité.

II- Classification :

Les récepteurs de l'immunité sont classés en :

- Récepteurs de l'immunité adaptative.
- Récepteurs de l'immunité innée.

III- Caractéristiques :

Récepteurs de l'immunité innée	*Récepteurs d l'immunité adaptative*
Gènes en configuration germinale (Pas de réarrangement)	Diversité combinatoire (Réarrangement)
Spécificité large	Spécificité fine (Epitopes)
Distribution non clonale	Distribution clonale

Tableau 1 : Caractéristiques des récepteurs de l'immunité

IV- Récepteurs de l'immunité adaptative :

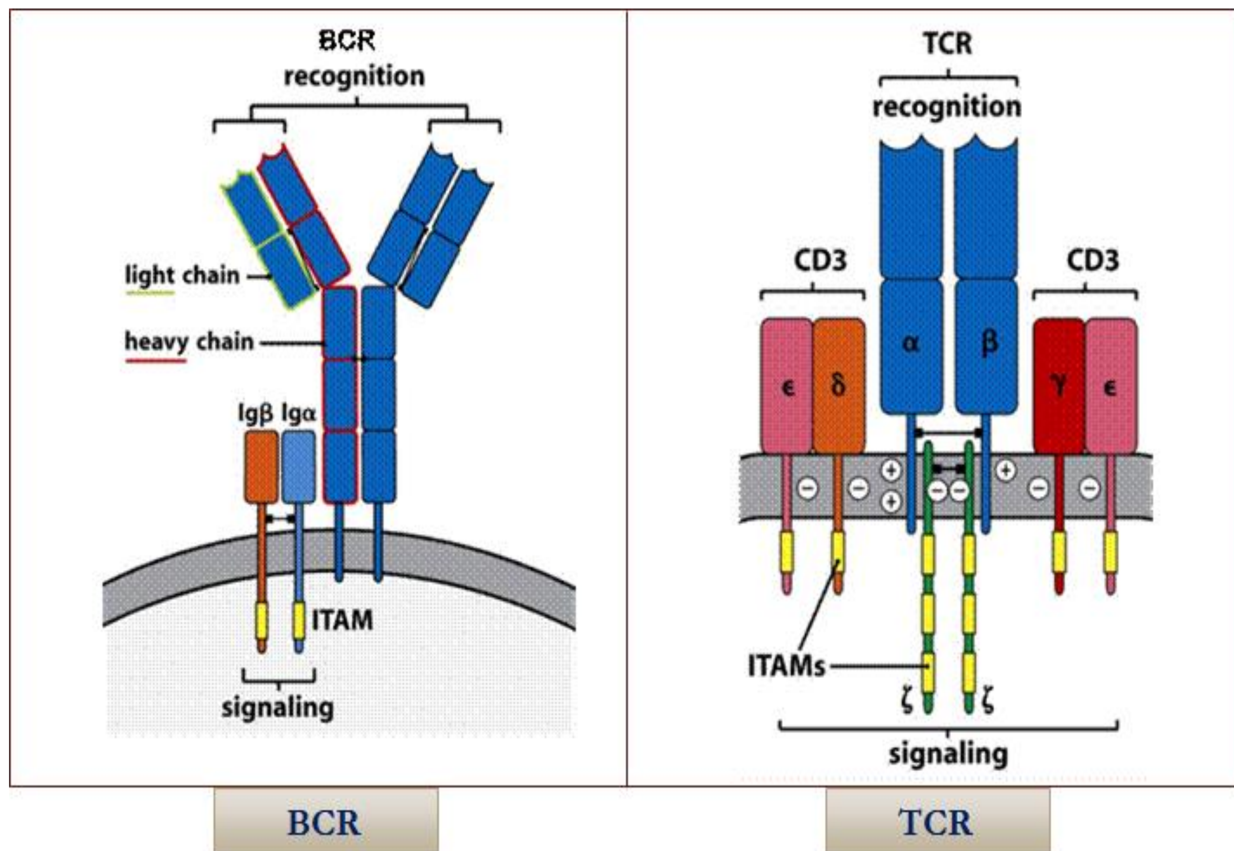


Figure 1 : Les récepteurs de l'immunité adaptative.

A. *TCR « T Cell Receptor » :*

Le récepteur pour l'Ag des lymphocytes T est un complexe multimoléculaire formé de plusieurs chaînes polypeptidiques intimement liées entre elles et où les fonctions de reconnaissance (fixation de l'Ag) et les fonctions de couplage (transmission du signal d'activation) sont assurées par des chaînes polypeptidiques différentes :

- Les fonctions de reconnaissance sont assurées par le TCR.
- Les fonctions de couplage sont assurées par le CD3.

a- TCR :

C'est un hétéro-dimère formé ***de 2 chaînes polypeptidiques*** α et β, ou γ et δ.

Le TCR est constitué de 2 chaînes polypeptidiques de 40 à 60 KDa chacune. Chaque chaîne comporte une longue portion extracellulaire, une portion transmembranaire et une très courte portion intra-cytoplasmique.

La portion extracellulaire est constituée de 2 régions, une région variable V et une région constante C, correspondant chacune à un domaine d'une centaine d'acides aminés avec un pont disulfure interne. La fixation de l'Ag en association avec une molécule HLA est assurée par les 2 régions variables.

b- CD3 :

C'est un complexe formé de 4 types de chaînes polypeptidiques (γ, δ, ε, ζ) associées sous forme de paires de part et d'autre du TCR (γε, δε et ζ ζ).

Les portions extracellulaires des chaînes γ, δ et ε ont une structure en domaine.

La portion intra-cytoplasmique de chacune des chaînes du CD3 contient au moins une copie d'un domaine fonctionnel d'une vingtaine d'acides aminés appelé ITAM ("Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif"), incluant la séquence consensus (YXXL/I) 2 et assurant le couplage aux effecteurs intracellulaires et par la même, la transmission du signal d'activation.

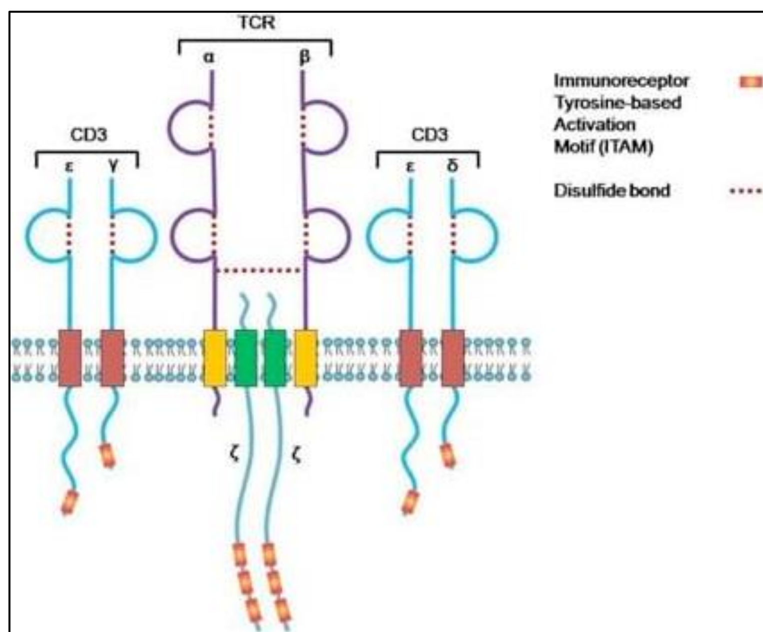


Figure 2 : Structure du TCR

Fonction du TCR :

Reconnaissance de l'Ag :

Elle est assurée par le TCR représenté par l'hétéro-dimère α/β.

Cette reconnaissance est restreinte par les molécules HLA. La reconnaissance de l'Ag par le lymphocyte T nécessite donc un contact cellulaire direct entre le lymphocyte T et la cellule qui présente l'Ag. Ce contact initié par l'interaction spécifique TCR-Ag, est renforcé et stabilisé par des molécules CD4 ou CD8 qui reconnaissent une portion monomorphe des molécules HLA classe II et classe I respectivement.

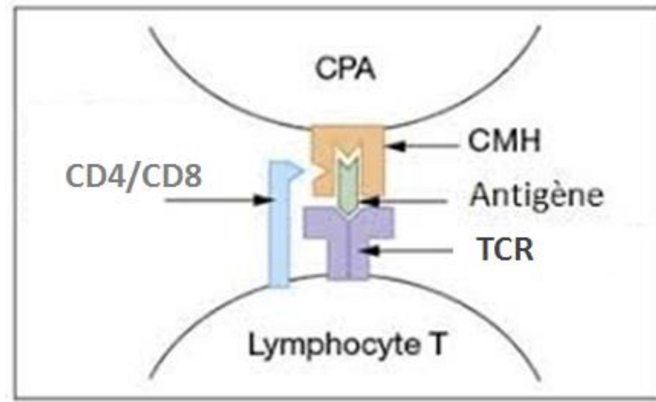


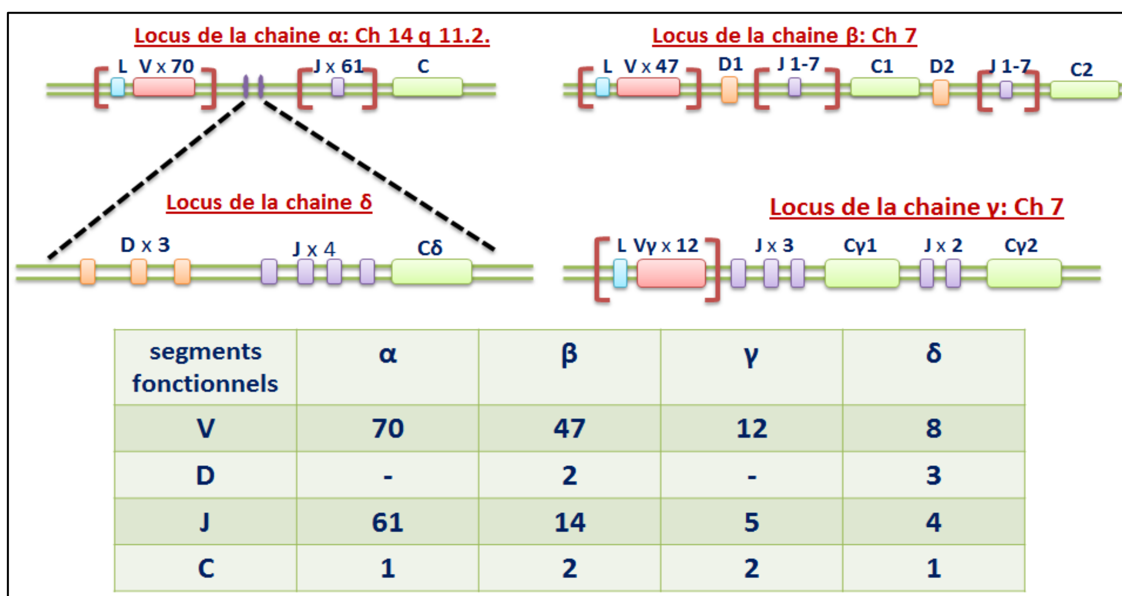
Figure 3 : Interaction TCR/CMH

Organisation et expression des gènes codant pour le TCR:

Les gènes codant pour le TCR sont organisés en 4 groupes de gènes portés chez l'homme par les chromosomes 7 et 14.

Les gènes codant pour les chaines β et γ sont portés par le chromosome 7.

Les gènes codant pour les chaînes α et δ sont portés par le chromosome 14.



segments fonctionnels	α	β	γ	δ
V	70	47	12	8
D	-	2	-	3
J	61	14	5	4
C	1	2	2	1

Figure 4 : Organisation des gènes du TCR

La région constante de chacune des chaînes α, β, γ et δ est codée par un segment génétique. La région variable est codée, comme pour les Immunoglobulines, par 2 segments génétiques V et J (pour les chaînes α et γ) ou 3 segments génétiques V, D et J (pour les chaînes β et δ).

Pour chaque type de chaîne, les segments génétiques V, D et J sont présents en de multiples exemplaires.

Lors de la différenciation et de la maturation intra-thymique des lymphocytes T, il se produit un réarrangement génétique aléatoire entre VJ ou VDJ qui vont s'associer au segment C.

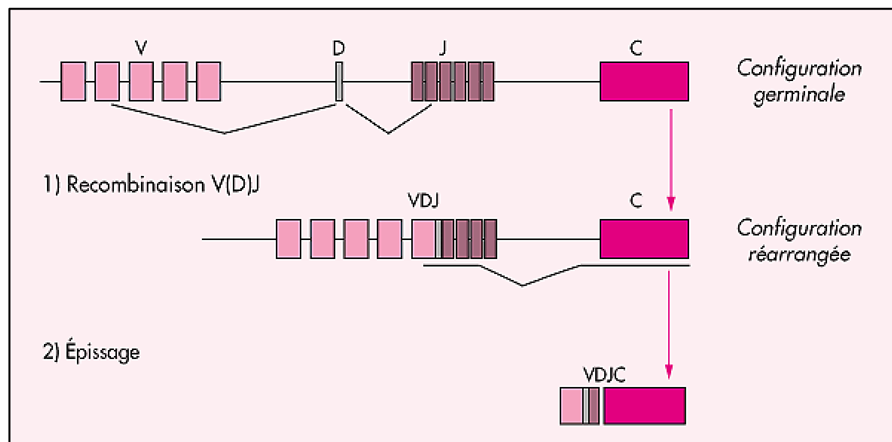


Figure 5 *: Réarrangement des gènes du TCR*

- ➢ Origine de la diversité :
- Diversité combinatoire : Réarrangement aléatoire entre les segments VDJ.
- Diversité jonctionnelle :

La recombinaison V-J et V-D-J n'est pas toujours parfaite et une diversité additionnelle résulte d'erreurs commises lors de la recombinaison qui rapproche les gènes V et J ou encore D et J

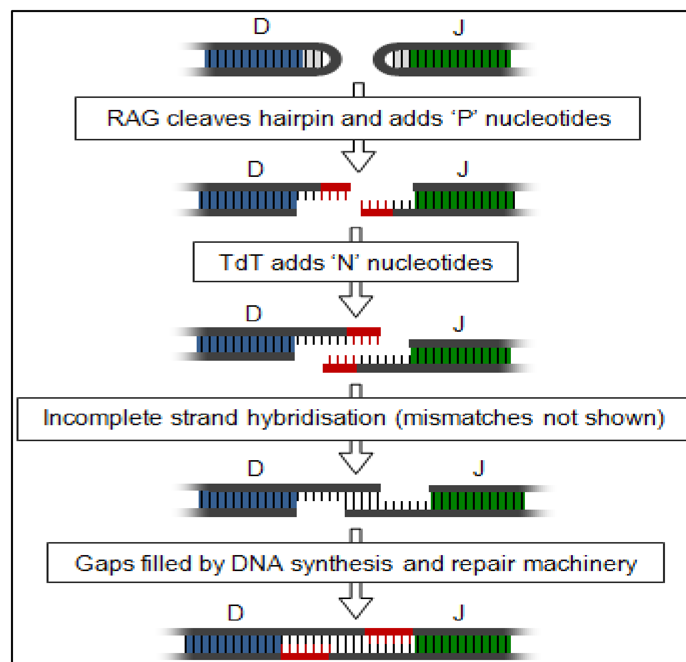


Figure 6 *: Diversité jonctionnelle*

V- Récepteurs de l'immunité innée :

Ces récepteurs ont pour rôle la reconnaissance de molécules de surfaces exprimées par les pathogènes ; c'est ainsi que certains déterminants moléculaires des pathogènes ont été sélectionnés pour être reconnus de façon certaine par les récepteurs de l'immunité innée.

Ces dterminants sont désignés par le terme : *« PAMPs » Pathogen Associated Molecular Patterns.*

Les PAMPs répondent à différents critères :

1. Ils sont **spécifiques des pathogènes** (protection du soi).
2. Ce sont des structures **indispensables à la survie et/ou au caractère invasif des micro-organismes,** diminuant ainsi la possibilité d'une mutation aléatoire rendant le pathogène indétectable.
3. Ils représentent la **signature moléculaire de groupes de micro-organismes**, ainsi, le lipo-polysaccharide est une des caractéristiques des bactéries Gram-négatif, et l'ARN double brins signe la présence de particules virales.

Ces récepteurs de l'immunité innée sont nommés ***PRRs (Pattern Recognition Receptors).***

a- Classification des récepteurs de l'immunité innée :

1) *Récepteurs d'endocytose :*

Du grec *endon* (à l'intérieur) et *kytos* (enveloppe), l'endocytose désigne le processus par lequel les cellules « internalisent » diverses substances présentes dans le milieu environnant, soit sous forme de particules solides (on parle dans ce cas de phagocytose), soit sous forme de gouttelettes (on parle alors de pinocytos), en leur faisant franchir la membrane plasmique.

➢ *Scavenger Receptor= Récepteurs Eboueurs :*

Scavengers receptors forme un groupe de récepteurs reconnaissant :

- Les LDL (low density lipoprotein) modifié par oxydation ou acétylation.
- Les macromolécules et les polyméres anioniques (microbiennes .ex: LPS).

Classés en catégories A, catégories B et catégories C en fonction de leurs caractéristiques structurelles. La classe A est principalement exprimée dans **les macrophages**.

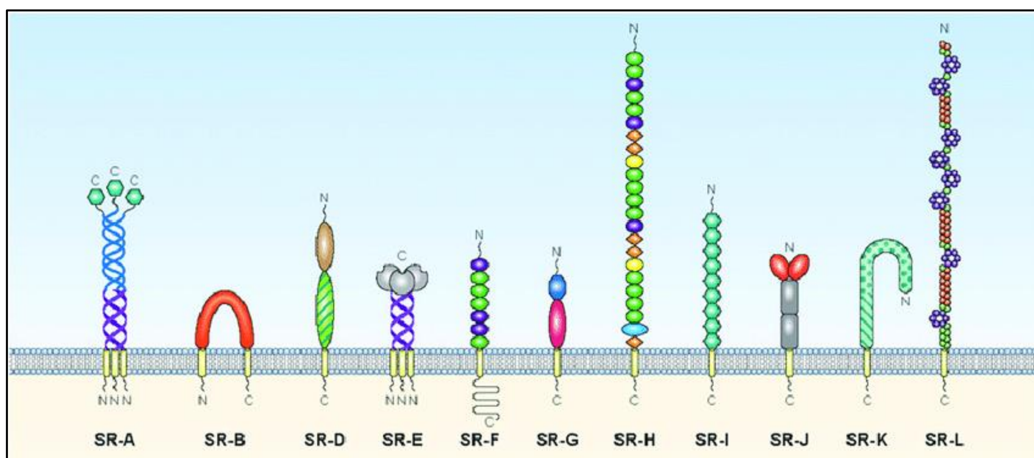


Figure 7: Scavenger Receptors

- ***Récepteurs de la famille des lectines type C :***

Les LECTINES constituent une grande famille de protéines reconnaissant des déterminants glucidiques.

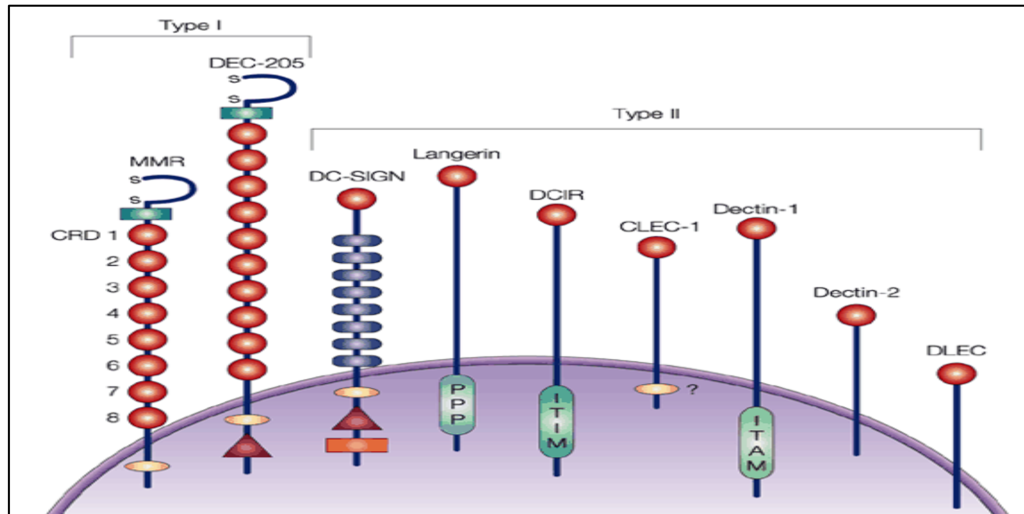


Figure 8 *: Les récepteurs CLR et classification*

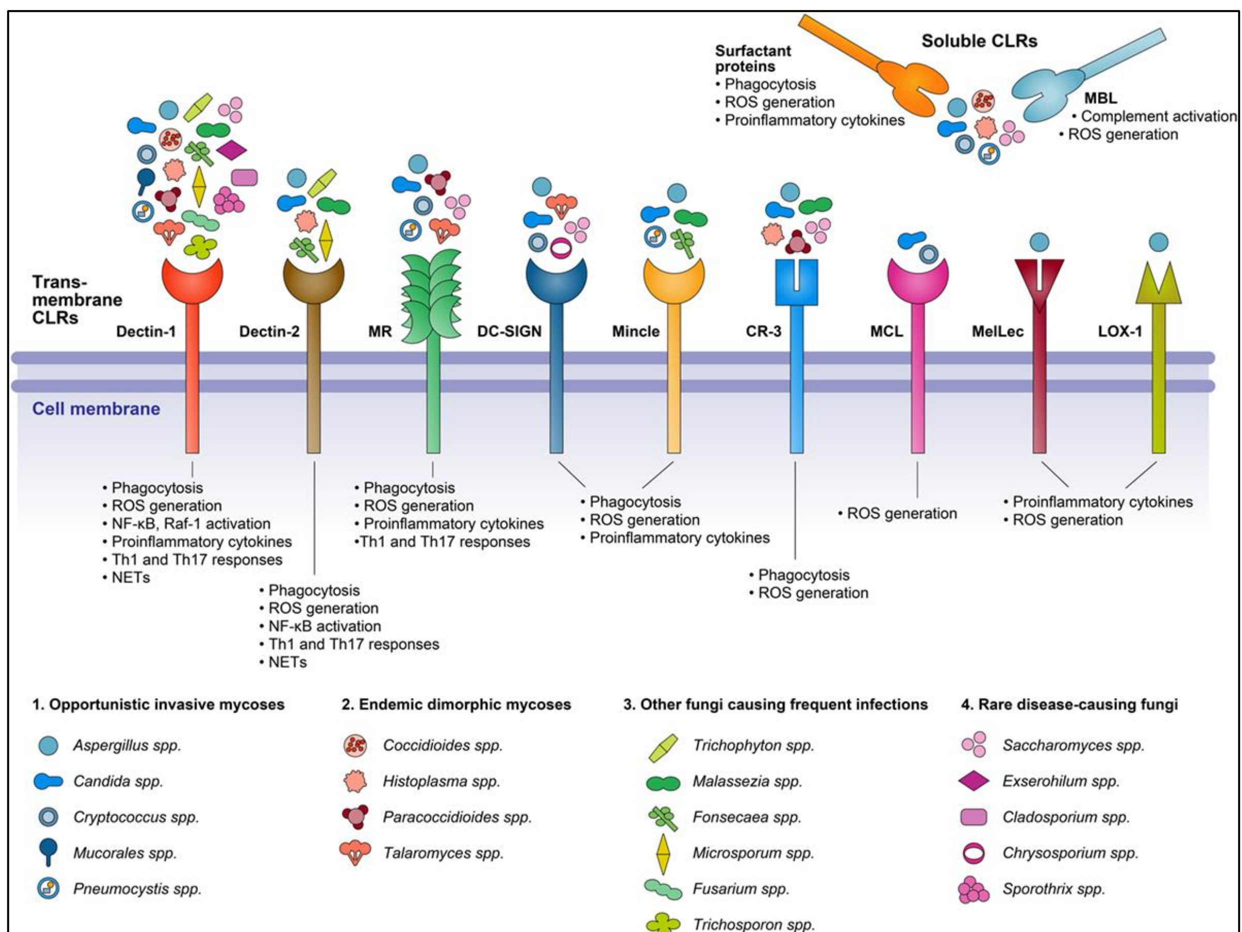


Figure 9 *: Les récepteurs CLR, Ligands et conséquences d'activation*

- **Récepteurs du mannose :**

Le récepteur macrophagique au mannose (macrophage mannose receptor) est également un PRR endocytique. Il reconnaît spécifiquement les carbo-hydrates possédant un grand nombre de mannose et qui sont caractéristique des micro-organismes. Ce récepteur est impliqué dans la phagocytose de ces micro-organismes par les macrophages.

- **Récepteurs de la famille des intégrines :**
  - **CR3 (Complement Receptor 3), CR4 (Complement Receptor 4) :** Voir cours molécules d'adhésion cellulaire.

2) Récepteurs de signalisation :

Il s'agit de récepteurs membranaires ou cytosoliques, appartenant à Quatre familles principales :

- Les récepteurs TREM.
- *Les récepteurs TLR (pour toll like receptors).*
- Les récepteurs intra cytoplasmiques NLR
- Et les récepteurs RLH.

- **Toll Like Receptor= TLR :**

Il s'agit d'un ensemble de récepteurs découverts initialement chez les insectes et plus précisément chez drosophila melanogaster.

Les TLR sont des récepteurs cellulaires qui existent chez l'homme et les mammifères et sont homologues au produit du gène dedrosophile Toll.

L'activation des TLR est initiée par leur liaison à des molécules ligands composants de microorganismes.

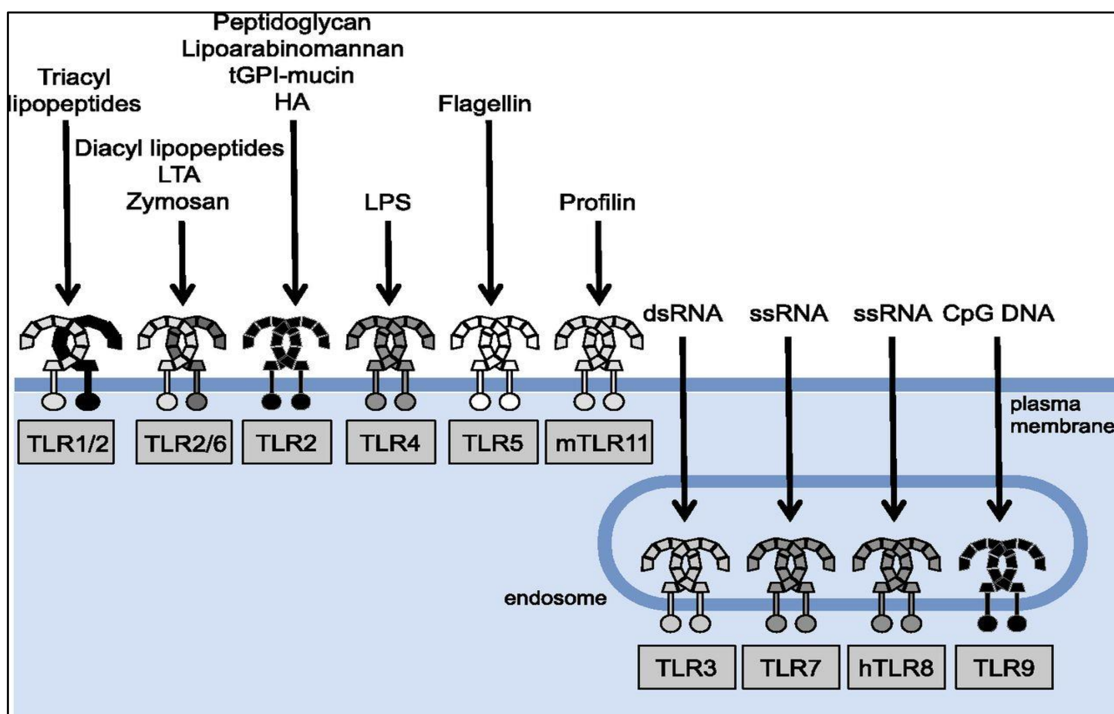


Figure 10: Les récepteurs TLRs..

La famille des TLRs est composée de :

- **TLR 1-2-4-5-6-10-11** : Extra cellulaires.
- **TLR 3-7-8-9** : Cytosoliques.

a. Fonction des TLRs :

i. Détection des micro-organismes :

Cette détection est effectuée essentiellement par les cellules dendritiques, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

Toutes ces cellules scannent le monde extérieur par l'intermédiaire de la peau et des muqueuses mais également le monde intérieur puisqu'elles se déplacent à travers le sang et la lymphe (cellules dendritiques). La reconnaissance du pathogène signale l'arrivée du pathogène et, selon les TLR engagés, signale le type de pathogène.

ii. Initiation de la réponse effectrice :

Cette réponse est bien illustrée par l'action multiple qu'exerce le complexe TLR-ligand sur la cellule dendritique et son environnement :

- **La reconnaissance du ligand améliore la fonction de cellule présentatrice d'antigène:**

La capture de l'antigène, le transport des molécules de CMH, augmentent leur capacité de migration vers les ganglions et initient la production rapide de plusieurs médiateurs, tels que les interférons (IFN), le facteur de nécrose tumorale (TNF-α), les interleukines (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12) et différentes chémokines.

- **Le complexe ligand-TLR entraîne l'activation et le recrutement des cellules de l'inflammation avec leur arsenal antimicrobien :**

Il induit directement, la formation de molécules chimiotactiques et des molécules d'adhésion sur les cellules sanguines et sur l'endothélium vasculaire.